

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-339497

(P2004-339497A)

(43) 公開日 平成16年12月2日(2004.12.2)

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C08B 37/16	C08B 37/16	4C081
A61K 31/77	A61K 31/77	4C086
A61L 17/00	A61L 17/00	4C090
A61L 27/00	A61L 27/00 V	4J002
C08L 71/00	A61L 27/00 Y	4J200
審査請求 未請求 請求項の数 21 O L (全 15 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2004-124013 (P2004-124013)	(71) 出願人	000003159
(22) 出願日	平成16年4月20日 (2004.4.20)		東レ株式会社
(31) 優先権主張番号	特願2003-121378 (P2003-121378)		東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号
(32) 優先日	平成15年4月25日 (2003.4.25)	(72) 発明者	田畑 憲一
(33) 優先権主張国	日本国 (JP)		滋賀県大津市園山1丁目1番1号 東レ株式会社滋賀事業場内
		(72) 発明者	中西 恵
			滋賀県大津市園山1丁目1番1号 東レ株式会社滋賀事業場内
		(72) 発明者	棚橋 一裕
			滋賀県大津市園山1丁目1番1号 東レ株式会社滋賀事業場内
		Fターム(参考)	4C081 AA02 AA12 AB11 AC02 AC14
			BB01 CA171 CA181 CD032 DA02
			DA12 EA05
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 親水性材料およびその製造方法

(57) 【要約】

【課題】

高い親水性と柔軟性を有する材料を提供する。

【解決手段】

水不溶性のポリエチレングリコール系ポリマーとシクロデキストリン系環状化合物からなる包接化合物から構成され、水不溶性のポリエチレングリコール系ポリマーに対してシクロデキストリン系環状化合物が0.3～30重量%であることを特徴とする水不溶性の親水性材料。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

水不溶性のポリエチレングリコール系ポリマーとシクロデキストリン系環状化合物からなる包接化合物から構成され、水不溶性のポリエチレングリコール系ポリマーに対してシクロデキストリン系環状化合物が 0.3～30 重量%であることを特徴とする水不溶性の親水性材料。

【請求項 2】

水不溶性のポリエチレングリコール系ポリマーとシクロデキストリン系環状化合物からなる包接化合物から構成され、水不溶性のポリエチレングリコール系ポリマーに対してシクロデキストリン系環状化合物が 0.3～10 重量%であることを特徴とする水不溶性の親水性材料。 10

【請求項 3】

水不溶性のポリエチレングリコール系ポリマーとシクロデキストリン系環状化合物からなる包接化合物から構成され、水不溶性のポリエチレングリコール系ポリマーに対してシクロデキストリン系環状化合物が 0.3～3 重量%であることを特徴とする水不溶性の親水性材料。

【請求項 4】

シクロデキストリン系環状化合物がシクロデキストリンであることを特徴とする請求項 1 に記載の親水性材料。

【請求項 5】

シクロデキストリン系環状化合物がシクロデキストリンであることを特徴とする請求項 2 に記載の親水性材料。 20

【請求項 6】

シクロデキストリン系環状化合物がシクロデキストリンであることを特徴とする請求項 3 に記載の親水性材料。

【請求項 7】

フィルム形成能を有することを特徴とする請求項 1～6 のいずれかに記載の親水性材料

【請求項 8】

水不溶性のポリエチレングリコール系ポリマーとシクロデキストリン系環状化合物からなる包接化合物から構成され、フィルム形成能を有し、フィルムの含水率が 100%以上であることを特徴とする親水性材料。 30

【請求項 9】

水不溶性のポリエチレングリコール系ポリマーとシクロデキストリンからなる包接化合物から構成され、フィルム形成能を有し、フィルムの含水率が 100%以上であることを特徴とする親水性材料。

【請求項 10】

ポリエチレングリコール系ポリマーが、ポリエチレングリコールおよび／またはポリエチレングリコール誘導体と、生分解性ポリマーが化学的に結合したポリマーからなることを特徴とする請求項 1～9 のいずれかに記載の親水性材料。 40

【請求項 11】

ポリエチレングリコール系ポリマーが、ポリエチレングリコールおよび／またはポリエチレングリコール誘導体の末端に生分解性ポリマーが化学的に結合したポリマーであることを特徴とする請求項 1～9 のいずれかに記載の親水性材料。

【請求項 12】

医療用デバイスとして使用することを特徴とする請求項 1～11 のいずれかに記載の親水性材料。

【請求項 13】

水不溶性ポリマーとシクロデキストリン系環状化合物からなる包接化合物から構成される親水性材料の製造方法であって、重合反応により水不溶性ポリエチレングリコール系ポ 50

リマーを製造する工程においてシクロデキストリン系環状化合物を添加することを特徴とする親水性材料の製造方法。

【請求項14】

シクロデキストリン系環状化合物がシクロデキストリンであることを特徴とする請求項13に記載の親水性材料の製造方法。

【請求項15】

請求項1～12のいずれかに記載の親水性材料を含有する粒子。

【請求項16】

親水性材料の含有量が0.1重量%～90重量%であることを特徴とする請求項15記載の粒子。

【請求項17】

平均粒子径が20～2000 μm であることを特徴とする請求項16記載の粒子。

【請求項18】

粒子径分布が平均粒子径 $\pm 100\mu\text{m}$ であることを特徴とする請求項17記載の粒子。

【請求項19】

生体内の管状の器官を塞栓するための粒子であることを特徴とする請求項18記載の粒子。

【請求項20】

血管を塞栓するための粒子であることを特徴とする請求項19記載の粒子。

【請求項21】

請求項1～12のいずれかに記載の親水性材料もしくは請求項15～20のいずれかに記載の粒子を含むことを特徴とする血管塞栓材料。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、高い親水性と柔軟性を有するフィルム、粒子を形成可能な親水性材料に関するものである。

【背景技術】

【0002】

シクロデキストリンは、6～8個のピラノグルコースが $\alpha-1,4$ 結合した環状オリゴ糖で、一般に、それぞれ $\alpha-$ 、 $\beta-$ 、 $\gamma-$ シクロデキストリンまたはシクロヘキサアミロース、シクロヘプタアミロース、シクロオクタアミロースと呼ばれる。環構造に由来した疎水性空洞を有し、この空洞にイオンや分子を取り込む（包接する）ことができる。このような性質を利用して、複数のシクロデキストリンなどの環状分子をポリマーのような直鎖状分子が貫通した超分子（非共有結合的集合体）が知られている。

【0003】

例えば、 $\alpha-$ シクロデキストリンに水溶性ポリマーであるポリエチレングリコールが貫通した包接化合物が開示されている（特許文献1参照）。1分子の $\alpha-$ シクロデキストリンがポリエチレングリコールの繰り返し単位2個に対して水不溶性の包接化合物を形成すること（すなわちポリエチレングリコールに対してシクロデキストリンは1106重量%であること）が記載されている。また、このようなポリエチレングリコールの $\alpha-$ シクロデキストリン包接化合物にはフィルム形成性はなかった。

【0004】

一方、シクロデキストリンの空洞を貫通させた直鎖状高分子の両末端に嵩高い生分解性基を備えた構造を有する医薬、医療材料が開示されており、担持量や放出特性が制御可能な薬物担体、血小板代謝抑制性の血液適合性材料、組織再建後に消失する埋植材料、として使用できることが記載されている（特許文献2～4参照）。

【0005】

さらに、シクロデキストリンと包接化合物を形成する生分解性ポリマーとして、ポリ（ ϵ -カプロラクトン）を用いた包接化合物が開示されている（非特許文献1参照）。この

10

20

30

40

50

場合、1分子の α -シクロデキストリンがポリ(ϵ -カプロラクトン)の繰り返し単位1個に対して水不溶性の包接化合物を形成すること(すなわちポリエチレングリコールに対して α -シクロデキストリンは848重量%であること)、1分子の γ -シクロデキストリンがポリ(ϵ -カプロラクトン)の繰り返し単位2個に対して水不溶性の包接化合物を形成すること(すなわちポリエチレングリコールに対して γ -シクロデキストリンは565重量%であること)が記載されている。

【0006】

これら文献ではいずれもシクロデキストリンの飽和水溶液を使用し、水または水混和性の有機溶媒に溶解させた水溶性または水不溶性のポリマーをシクロデキストリン飽和水溶液と接触させて、できるだけ多くのシクロデキストリンを包接させようと意図した結果、少量のシクロデキストリンを包接した例を開示するものではなかった。さらに、シクロデキストリンの包接効果として、フィルムや粒子の形態において親水性、含水性や柔軟性の向上効果を発現することを開示するものではなかった。多量のシクロデキストリンを包接したポリエチレングリコールやポリ(ϵ -カプロラクトン)ではフィルムや粒子を作製することができなかった。

【特許文献1】特許第2762398号公報

【特許文献2】特開平8-92130号公報

【特許文献3】特開平10-306104号公報

【特許文献4】特開平11-319069号公報

【非特許文献1】カワグチ ワイ(Kawaguchi Y.)ら、マクロモレキュールズ(Macromolecules)、33巻、4472-4477(2000)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

高い親水性、含水性と柔軟性を有するフィルム、粒子を形成可能な親水性材料を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明の目的は、以下の構成により達成される。

(1) 水不溶性のポリエチレングリコール系ポリマーとシクロデキストリン系環状化合物からなる包接化合物から構成され、水不溶性のポリエチレングリコール系ポリマーに対してシクロデキストリン系環状化合物が0.3~30重量%であることを特徴とする水不溶性の親水性材料。

(2) 水不溶性のポリエチレングリコール系ポリマーとシクロデキストリン系環状化合物からなる包接化合物から構成され、水不溶性のポリエチレングリコール系ポリマーに対してシクロデキストリン系環状化合物が0.3~10重量%であることを特徴とする水不溶性の親水性材料。

(3) 水不溶性のポリエチレングリコール系ポリマーとシクロデキストリン系環状化合物からなる包接化合物から構成され、水不溶性のポリエチレングリコール系ポリマーに対してシクロデキストリン系環状化合物が0.3~3重量%であることを特徴とする水不溶性の親水性材料。

(4) シクロデキストリン系環状化合物がシクロデキストリンであることを特徴とする(1)に記載の親水性材料。

(5) シクロデキストリン系環状化合物がシクロデキストリンであることを特徴とする(2)に記載の親水性材料。

(6) シクロデキストリン系環状化合物がシクロデキストリンであることを特徴とする(3)に記載の親水性材料。

(7) フィルム形成能を有することを特徴とする(1)~(6)のいずれかに記載の親水性材料。

(8) 水不溶性のポリエチレングリコール系ポリマーとシクロデキストリン系環状化合物

からなる包接化合物から構成され、フィルム形成能を有し、フィルムの含水率が100%以上であることを特徴とする親水性材料。

(9) 水不溶性のポリエチレングリコール系ポリマーとシクロデキストリンからなる包接化合物から構成され、フィルム形成能を有し、フィルムの含水率が100%以上であることを特徴とする親水性材料。

(10) ポリエチレングリコール系ポリマーが、ポリエチレングリコールおよび/またはポリエチレングリコール誘導体と、生分解性ポリマーが化学的に結合したポリマーからなることを特徴とする(1)～(9)のいずれかに記載の親水性材料。

(11) ポリエチレングリコール系ポリマーが、ポリエチレングリコールおよび/またはポリエチレングリコール誘導体の末端に生分解性ポリマーが化学的に結合したポリマーであることを特徴とする(1)～(9)のいずれかに記載の親水性材料。 10

(12) 医療用デバイスとして使用することを特徴とする(1)～(11)のいずれかに記載の親水性材料。

(13) 水不溶性ポリマーとシクロデキストリン系環状化合物からなる包接化合物から構成される親水性材料の製造方法であって、重合反応により水不溶性ポリエチレングリコール系ポリマーを製造する工程においてシクロデキストリン系環状化合物を添加することを特徴とする親水性材料の製造方法。

(14) シクロデキストリン系環状化合物がシクロデキストリンであることを特徴とする(13)に記載の親水性材料の製造方法。

(15) (1)～(12)記載の親水性材料を少なくとも含有する粒子。 20

(16) 親水性材料の含有量が0.1重量%～90重量%であることを特徴とする(15)記載の粒子。

(17) 平均粒子径が20～2000 μ mであることを特徴とする(16)記載の粒子。

(18) 粒子径分布が平均粒子径 \pm 100 μ mであることを特徴とする(17)記載の粒子。

(19) 生体内の管状の器官を塞栓するための粒子であることを特徴とする(18)記載の粒子。

(20) 血管を塞栓するための粒子であることを特徴とする(19)記載の粒子。

(21) (1)～(12)のいずれかに記載の親水性材料もしくは(15)～(20)のいずれかに記載の粒子を少なくとも含むことを特徴とする血管塞栓材料。 30

【発明の効果】

【0009】

本発明の親水性材料は、高い親水性と柔軟性を有する。したがって、フィルムや粒子として有用な材料である。特に、医療用デバイス用の素材として有用であり、生分解性を有する生体内に残存しない材料として使用することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0010】

本発明は、水不溶性ポリマーとシクロデキストリン系環状化合物からなる包接化合物から構成される親水性材料である。

【0011】

本発明においてシクロデキストリンとは、6～8個のピラノグルコースが α -1, 4結合した環状オリゴ糖で、一般に、それぞれ α -、 β -、 γ -シクロデキストリンまたはシクロヘキサアミロース、シクロヘプタアミロース、シクロオクタアミロースと呼ばれるものを言う。これに加えて、多数のグルコースが環状に結合した大環状シクロデキストリンや5個以下のグルコースが環状に結合したシクロデキストリンであってもよい。グルコース間の結合は、 α -1, 4結合、 α -1, 6結合、 α -1, 3結合のいずれか、または複数の結合様式を含んでいてもよい。

【0012】

本発明においてシクロデキストリン系環状化合物とは、シクロデキストリンから誘導される化合物やシクロデキストリンと同じ化学的組成を有する化合物であれば特に限定され 50

ないが、アルキル化シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル化シクロデキストリン、アセチル化シクロデキストリン、マルトシルシクロデキストリンなどを挙げることができる。また、シクロデキストリンに直接および／または間接的に薬剤を化学的に結合させて使用することもできる。

【0013】

本発明において水不溶性は、常温（23℃）において当該ポリマーを水中に浸漬した時に30分以内に水に溶解しないことを言う。

【0014】

本発明において水不溶性ポリエチレングリコール系ポリマーとは、ポリエチレングリコール誘導体、ポリエチレングリコールをその成分とするブロック共重合体などであって、水不溶性のものを指す。もともとポリエチレングリコールは水溶性であるから、ここで言う水不溶性とはポリエチレングリコール単位以外の寄与により、ポリエチレングリコール単位を含むポリマーの全体が水に溶解しないことを指す。したがって、少なくとも30分以上、上記温度の水中においてもフィルムや粒子の形態を保持することができる。

【0015】

本発明における水不溶性ポリエチレングリコール系ポリマーに使用するポリエチレングリコールの重量平均分子量は特に限定されないが、重量平均分子量200～50000の範囲が好ましく使用できる。ポリエチレングリコールの重量平均分子量が200以上であると、水不溶性ポリエチレングリコール系ポリマーの親水性が増し、均一な生分解性が得られる。一方、ポリエチレングリコールの重量平均分子量が50000以下であれば、生体内で分解した水不溶性ポリエチレングリコール系ポリマーから生成するポリエチレングリコールが体外に排出されにくくなることもない。

【0016】

本発明における水不溶性ポリエチレングリコール系ポリマーとしては、ポリエチレングリコール（以下、ブロックBと記載する）と生分解性ポリマー（以下、ブロックAと記載する）が化学的に結合したコポリマーであることが好ましく、ポリエチレングリコールの両末端生分解性ポリマーが化学的に結合したポリマー（A-B-A型ブロックコポリマー）またはポリエチレングリコールの片末端に生分解性ポリマーが化学的に結合したコポリマー（A-B型ブロックコポリマー）、ポリエチレングリコールと生分解性ポリマーが交互に結合した（（A-B）_n型マルチブロックコポリマー）がさらに好ましい。また、ポリエチレングリコールの両末端に生分解性ポリマーが化学的に結合したポリマーであってポリエチレングリコールの重量平均分子量が2000～50000、ポリマー全体の重量平均分子量が3000～200000である水不溶性ポリエチレングリコール系ポリマー、またはポリエチレングリコールの片末端に生分解性ポリマーが化学的に結合したポリマーであってポリエチレングリコールの重量平均分子量が2000～50000、ポリマー全体の重量平均分子量が3000～200000である水不溶性ポリエチレングリコール系ポリマーが特に好ましい。

【0017】

また、上記ブロックBとしては、グリセリンまたはペンタエリスリトール、とポリエチレングリコールからなる分岐ポリエチレングリコール、またポリエチレングリコール-ポリプロピレングリコール-ポリエチレングリコールからなるブロックコポリマーを好ましく用いることができる。

【0018】

A-B-A型ブロックコポリマー、A-B型ブロックコポリマー、（A-B）_n型マルチブロックコポリマーの重量平均分子量が3000未満であると、コポリマーはゲル状で、フィルム形成性に劣る。一方、重量平均分子量が200000を越えると材料の生体内での分解にかかる時間が長くなり過ぎる。したがって、上述のようにポリマー全体の重量平均分子量が3000～200000が好ましい。

【0019】

本発明において生分解性ポリマーとは、リン酸緩衝生理食塩水中で加水分解可能なポリ

マーを言う。このようなポリマーとしては、 α -ヒドロキシ酸（例えば、乳酸、グリコール酸、2-ヒドロキシ酪酸、2-ヒドロキシ吉草酸、2-ヒドロキシカプロン酸、2-ヒドロキシカプリン酸等）、 α -ヒドロキシ酸の環状二量体（例えば、ラクチド、グリコリド等）およびヒドロキシジカルボン酸（例えば、リンゴ酸等）、環状エステルであるトリメチレンカーボネート、 ϵ -カプロラクトン、1, 4-ジオキサノン、1, 4-ジオキセパン-7-オン、1, 5-ジオキセパン-2-オン、1, 3-ジオキサン-2-オン、1, 4-ジオキサン-2-オンから生成可能なポリエステル、ポリエーテルエステル、ポリカーボネートおよびこれらの共重合体が好ましく用いられる。

【0020】

生分解性ポリマーを含有する水不溶性ポリエチレングリコール系ポリマーにシクロデキストリン系環状化合物が包接した包接化合物を親水性材料の構成成分として使用することにより、特に生体内で加水分解などにより水不溶性ポリエチレングリコール系ポリマーが分解して生体内から消失させることが可能である。本発明の親水性材料からなる、親水性が高く、高含水性で柔軟性に優れたフィルムや粒子はとりわけ医療用デバイスとして好ましく用いることができる。

【0021】

本発明において、水不溶性ポリエチレングリコール系ポリマーに対するシクロデキストリン系環状化合物（またはシクロデキストリン）の（包接の）割合は、重合時に仕込む原料の重量比から算出することができる。ポリマー、包接ポリマーは溶解するが、フリーのシクロデキストリンは溶解しない有機溶媒を用いて分別できることを利用する。例えば、未包接のフリーのシクロデキストリンはクロロホルムや塩化メチレンなどの溶媒に溶解しないので、不溶物が存在する場合には仕込みの重量から差し引くことによって算出することができる。また、核磁気共鳴スペクトルから有機溶媒溶解成分中の水不溶性ポリエチレングリコールに対するシクロデキストリン系環状化合物の重量比を算出することもできる。

【0022】

本発明においては、水不溶性のポリエチレングリコール系ポリマーに対してシクロデキストリン系環状化合物が0.3～30重量%であることが必要であり、0.3～10重量%が好ましく、0.3～3重量%がさらに好ましい。30重量%よりも多い場合には、シクロデキストリン系環状化合物の一部が包接化合物を形成せず、フリーで存在し、有機溶媒に溶解せず、不溶成分が生じるため、キャストフィルムには不溶成分の異物が見られる。また、0.3%未満では本発明の特徴である親水性、含水性、柔軟性の向上効果がほとんど得られない。特に、0.3～3重量%が含水率が高く、柔軟なフィルムが得られるために好ましく使用できる。

【0023】

次に本発明の親水性材料の製造方法について説明する。

【0024】

本発明において、シクロデキストリン系環状化合物（またはシクロデキストリン）の添加は水不溶性ポリマー重合時に、原料であるモノマー、ダイマー、オリゴマーと共に加えることが好ましい。また、重合前に予め水溶性ポリマーとシクロデキストリン系環状化合物（またはシクロデキストリン）からなる包接化合物を形成し、この包接化合物と共に原料であるモノマー、ダイマー、オリゴマーを加えて水溶性ポリマーにブロック重合し、シクロデキストリン系環状化合物（またはシクロデキストリン）包接水不溶性ポリマーを得ることがさらに好ましい。例えば、80℃の精製水に溶解させたポリエチレングリコールにシクロデキストリンを加え溶解させた後、室温で数日間放置後、水分を除去することによって水溶性ポリマーとシクロデキストリン系環状化合物（またはシクロデキストリン）からなる包接化合物を予め得た上で重合時に原料として使用することができる。

【0025】

本発明における水不溶性ポリエチレングリコール系コポリマーとして、A-B-A型ブロックコポリマーの製造方法を例示する。ポリエチレングリコールは常法によりエチレン

オキサイドを重合して合成するか、市販品を入手して得る。ポリエチレングリコールの平均分子量は特に限定されるものではないが、200～50000が好ましい。平均分子量が特定されたポリエチレングリコールとして、“マクロゴール”の名前で市販されているものが好ましく使用される。ポリエチレングリコールを合成する場合、例えば、エチレンオキサイドの開環重合法により合成する場合には、合成したポリエチレングリコールの分子量分布が狭いことが好ましい。

【0026】

次に、ポリエチレングリコール（ブロックB）と後述する生分解性ポリマー（ブロックA）の原料（例えば、乳酸、グリコール酸等の単量体またはラクチド、グリコリド等の環状二量体）の共重合を、後述する適当な触媒を用いて、例えば、熔融重合法、開環重合法によって行った後、生成したA-B-A型コポリマーを分別沈殿法で精製する。すなわち、ブロックAに相当する生分解性ポリマーとブロックBに相当するポリエチレングリコールの双方のポリマーが溶解する有機溶媒（以下、このような溶媒を良溶媒という）にA-B-A型コポリマーを溶解させ、この溶液を攪拌しながら、その中にブロックAに相当する生分解性ポリマーまたはブロックBに相当するポリエチレングリコールのいずれか一方は溶解するが、他方は溶解しない有機溶媒（以下、このような溶媒を貧溶媒という）を滴下し、精製した沈殿物を系外に取り出す操作を繰り返し、その分画を取り出す方法により、分子量分布の狭い共重合体、すなわち、 M_w/M_n の比の値の小さなA-B-A型コポリマーを製造することができる。

【0027】

貧溶媒を滴下し沈殿が生成した後の白濁物の温度を変化させて、一度沈殿物を溶解させた後に再び元の温度にゆっくりと戻して沈殿を生成させることにより、分別精度を上げることもできる。

【0028】

前記熔融重合、開環重合は、乾燥空気あるいは乾燥窒素気流中、攪拌翼を備えた重合槽中に、原料である所定の平均分子量のポリエチレングリコールと生分解性ポリマー原料を投入し、加熱して混合物を触媒とともに攪拌することにより得られる。また、例えば、ベント付き二軸混練押出機またはそれに類似する攪拌および送り機能を有する装置を用いて、生分解性ポリマー原料および触媒を熔融状態で攪拌、混合、脱気しつつ、連続的にA-B-A型コポリマーを取り出すことにより重合を遂行することもできる。

【0029】

生分解性ポリマー原料として、例えば、 α -ヒドロキシ酸（例えば、乳酸、グリコール酸、2-ヒドロキシ酪酸、2-ヒドロキシ吉草酸、2-ヒドロキシカブロン酸、2-ヒドロキシカプリン酸等）、 α -ヒドロキシ酸の環状二量体（例えば、ラクチド、グリコリド等）およびヒドロキシジカルボン酸（例えば、リンゴ酸等）、環状エステルであるトリメチレンカーボネート、 ϵ -カプロラクトン、1,4-ジオキサノン、1,4-ジオキセパン-7-オン、1,5-ジオキセパン-2-オン、1,3-ジオキサノ-2-オン、1,4-ジオキサノ-2-オンから選択される1種または2種以上が使用される。上記 α -ヒドロキシ酸の環状二量体の中では、ラクチド、グリコリドが好ましい。ヒドロキシジカルボン酸の中では、リンゴ酸が好ましい。生分解性ポリマー原料の2種以上を使用する場合には、乳酸（またはラクチド）とグリコール酸（またはグリコリド）の組み合わせが好ましく、乳酸とグリコール酸の比率は100:0～40:60が好ましい。また、生分解性ポリマー原料の2種以上を使用する場合には、乳酸（またはラクチド）と ϵ -カプロラクトンの組み合わせが好ましく、乳酸と ϵ -カプロラクトンの比率は100:0～40:60が好ましい。なお、上記の内、分子内に光学活性を有するものは、D-体、L-体、D、L-体のいずれであってもよい。

【0030】

A-B-A型コポリマーとしては、ポリエチレングリコール（PEG）の両末端に乳酸またはラクチドを重合して得られるポリ乳酸-PEG-ポリ乳酸（ポリラクチド-PEG-ポリラクチド）、ポリ（乳酸/グリコール酸）-PEG-ポリ（乳酸/グリコール酸）

(ポリ(ラクチド/グリコリド)-PEG-ポリ(ラクチド/グリコリド))、ポリ(乳酸/ε-カプロラクトン)-PEG-ポリ(乳酸/ε-カプロラクトン)が特に好ましい。

【0031】

重合に使用する触媒としては、通常のポリエステル重合に使用される触媒であれば特
に限定されない。例えば、塩化スズ等のハロゲン化スズ、2-エチルヘキサン酸スズ等の
有機酸スズ、ジエチル亜鉛、乳酸亜鉛、乳酸鉄、ジメチルアルミニウム、カルシウムハイ
ドライド、ブチルリチウムやt-ブトキシカリウム等の有機アルカリ金属化合物、金属ポ
ルフィリン錯体またはジエチルアルミニウムメトキシド等の金属アルコキシド等を挙げる
ことができる。

10

【0032】

前記分別沈殿法に使用する良溶媒としては、例えば、テトラヒドロフランやハロゲン系
有機溶媒(ジクロロメタン、クロロホルム)またはこれらの混合溶媒を例示することがで
きる。

【0033】

良溶媒の使用量は、原料の仕込量や共重合組成により異なるが、通常A-B-Aコポリ
マーの濃度として、1~50重量%になるような量、好ましくは1~25重量%になるよ
うな量である。

【0034】

前記分別沈殿法に使用する貧溶媒としては、アルコール系や炭化水素系の有機溶媒が好
ましい。

20

【0035】

本発明におけるフィルム形成能とは、該親水性材料を有機溶媒に溶解させた後、シャー
レなどに展開し乾燥させて作製したフィルム、または該親水性材料を真空乾燥した後、熟
プレスや口金からの引き取りなどの熔融法により作製したフィルムが、厚み10~50μ
mにおいてフィルムを形成することを言い、少なくとも触手により崩壊することなくフィ
ルムの形状を保持できるものが好ましい。すなわち、以下のようにしてフィルムを作製し
て、水膨潤状態において含水率や弾性率の測定が可能な材料が好ましい。

【0036】

〔含水率の測定〕

水中に3時間以上浸漬し飽和含水させた水膨潤状態の重量をW、乾燥時の重量をW0と
すると、

$$\text{含水率}(\%) = (W - W_0) / W_0 \times 100$$

で表すことができる。粒子、フィルムなどを純水中または生理食塩水に浸漬して含水率を
測定することができる。含水率が100%以上であることが好ましい。

含水率が100%以上であれば、含水状態におけるフィルムや粒子の柔軟性が高く、生体
を傷つけ難く、また高い生体適合性が期待できる。

【0037】

〔体積膨張率の測定〕

また、水膨潤性の指標として、粒子における体積膨潤率を用いることもできる。

40

水膨潤時の体積および半径をそれぞれV、R、乾燥時の体積および半径をそれぞれV0、
R0とすると、

$$\text{体積膨潤率}(\%) = (V - V_0) / V_0 \times 100$$

または、

$$\text{体積膨潤率}(\%) = (R^3 - R_0^3) / R_0^3 \times 100$$

で表すことができる。顕微鏡下に乾燥時、および純水中または生理食塩水中に浸漬した時
の粒子の半径、体積を測定し、算出することができる。体積膨潤率としては、50~70
0%が好ましく用いられる。

【0038】

〔機械特性(引張特性)の測定〕

50

試験環境 : 試験室温度 23℃、試験室湿度 50 %
試験片形状 : 短冊形 (80 mm × 7.5 mm)
引張試験機 : RTM-100 型 ; (株) オリエンテック製
チャック間距離 : 20 mm
試験速度 : 10 mm / 分

試験片は包接化合物を塩化メチレンなどの有機溶媒に溶解後、シャーレに展開し、厚さ 10 ~ 50 μm のフィルムを得、短冊形に切り出して、測定することができる。

【0039】

本発明の親水性材料は、創傷被覆剤、血管塞栓材料、細胞培養用足場、医療用バッグ、薬物用担体、生体吸収性材料、止血材、神経ガイドチャンネル、臓器保護膜、含気泡造影剤、生検創封鎖材、ステントなどの医療用デバイスとして使用することができる。

【0040】

本発明における平均粒子径、粒子径分布とは、純水または生理食塩水中におけるそれを指す。本発明の粒子の粒子径の測定は、市販の種々の測定装置で可能であって特に限定されないが、例えばサイエンティフィック・インスツルメント社製コールター・マルチサイザー II または III が好ましく使用できる (電気抵抗法)。測定は生理食塩水中で行うことができるので、血管内の環境に近い形で測定することができる。また、粒子を 1 個 1 個測定するので、特異的に大きな粒子または特異的に小さな粒子も粒子径を測定することができる。平均粒子径としては、個数平均または体積平均の値を算出できる。また、乾燥時の粒子径については目開きの大きさとそのふりいで分画される重量から算出される値を平均粒子径として測定できる (ふるい法)。さらに、顕微鏡下に 1 個ずつ、輪郭を円とした半径を求め、数平均することにより求めることもできる (直接観察法)。

【0041】

本発明の粒子は、球状粒子であることが好ましい。棒状、直方体、立方体などの形状はその粒子径が不明確で、血管に塞栓する場合に粒子の向きによって塞栓状態が異なるが、球状粒子であればより完全な閉塞が可能となる。

【0042】

本発明の親水性材料からなる粒子の平均粒子径は 20 ~ 2000 μm が好ましく、50 ~ 1500 μm がさらに好ましい。血管塞栓材料として用いる場合には塞栓の対象となる血管径から、このような範囲にあることが好ましい。平均粒子径が大きすぎても小さすぎても、目的の血管部位を塞栓することは難しくなるので、塞栓の対象となる血管径に合わせて適宜選択することが好ましい。また、粒子径分布については、より完全な塞栓の目的から分布幅が小さいことが好ましい。分布幅は好ましくは平均粒子径 $\pm 100 \mu\text{m}$ 、さらに好ましくは平均粒子径 $\pm 50 \mu\text{m}$ の範囲である。なお、粒子径の分布幅とは、粒子の総数の 99 % 以上がその範囲内にある粒子径の範囲をいう。

【0043】

本発明の粒子は、粒子のままあるいは用時適当な分散媒あるいはヨウ化ケシ油などの造影剤に分散して血管塞栓材料として使用することができる。造影剤としては、公知のものをを用いることができ、イオン性造影剤であっても非イオン性造影剤であってもよい。具体的には、イオパミロン (シェーリング社製)、ヘキサブリックス (栄研化学)、オムニパーク (第一製薬製)、ウログラフィン (シェーリング社製)、イオメロン (エーザイ製) などを挙げることができる。本発明の血管塞栓材料と造影剤を使用前に混合してから所定の部位へ注入することができる。水膨潤性の高い場合、造影剤の一部が含水とともに血管塞栓材料内部に保持されて造影性を発現する。分散媒としては、分散剤 (例えばポリオキシソルビタン脂肪酸エステル、カルボキシメチルセルロースなど)、保存剤 (例えば、メチルパラベン、プロピルパラベンなど)、等張化剤 (例えば、塩化ナトリウム、マンニトール、ブドウ糖など) を注射用蒸留水に溶解したもの、あるいはゴマ油、コーン油などの植物油が挙げられる。分散された血管塞栓材料は、適当な動脈から腫瘍支配動脈に血管造影剤でモニターしながら挿入されたカテーテルを用いて、投与される。また、この塞栓材には通常注射剤に用いられる防腐剤、安定化剤、等張化材、可溶化剤、分散剤、賦形剤な

どを添加してもよい。

【0044】

本発明の血管内塞栓材料は、油性造影剤であるヨウ化ケシ油（リビオドル・ウルトラフルイド）などと併用してもよい。また、ヨウ化ケシ油と制癌剤であるスマンクス、マイトマイシン、アドレマイシン、ビンブラスチンを併用して使用してもよい。また、薬効成分を含んでいても良い。薬効成分とは、薬効が知られるものであれば特に限定されるものではないが、制癌剤（例えば、アルトレタミン、ブレオマイシン、マイトマイシン、塩酸ドキソルビシン、ビシバニール、クレスチン、レンチナン、シクロホスファミド、チオデバ、テガフル、硫酸ビンブラスチン、塩酸ビラルビシン）、血管新生阻害剤、ステロイド系ホルモン剤、肝臓疾患薬、痛風治療薬、糖尿病薬、循環器用薬、高脂血症薬、気管支拡張薬、抗アレルギー薬、消化器官用薬、抗精神薬、化学療法剤、抗酸化剤、ペプチド系薬物、蛋白系薬物（例えば、インターフェロン）、などを挙げることができる。

【0045】

次に、実施例を示し本発明を詳説するが、本発明はこれに限定されるものではない。

【実施例】

【0046】

<実施例1>

窒素気流下においてフラスコにD、L-ラクチド（ビュラック社製）40.3gと平均分子量8750のポリエチレングリコール-ポリプロピレングリコール-ポリエチレングリコール（PEG-PPG-PEG）のブロック共重合体“ブルロニック”F68（80重量%ポリエチレングリコール含有、旭電化工業（株）製）17.3gを混合し、140℃で熔融・混合させた後、β-シクロデキストリン（アルドリッチ社製）8.6gを添加し、150℃にてジオクタン酸スズ（和光純薬工業（株）製）を添加し、A-B-A型コポリマー（ポリラクチド-（PEG-PPG-PEG）-ポリラクチド）を得た。コポリマーをクロロホルムに溶解し、大過剰のメタノール中へ滴下して、白色沈殿物を得た。

【0047】

白色沈殿物を塩化メチレンに溶解し、透明溶液をシャーレ上に展開し、キャストフィルムを得た。厚みは約15μmであった。このフィルムを用いて、引張弾性率および含水率を測定した。結果を表1に示した。精製水中に5時間浸漬後、フィルムを水中から取り出したところ、水はフィルム表面に広がったままで、水をハジク様子は観察されなかった。

【0048】

このフィルムをエチレンオキサイドガスで滅菌処理した後、麻酔下でウイスターラット（8週令）の右背部を剃毛し、“イソジン”（明治製菓製）で消毒した後、20mm角の全層皮膚欠損創を作成し、フィルムを該欠損創に適用した。その上にガーゼを当てて伸縮性粘着テープで固定した。2週間後、フィルムを通して創面を観察したところ、皮膚欠損創の大きさは長径10mm×短径5mm程度と小さくなり、適度に創面の湿潤状態が保たれていた。

【0049】

以上から、本発明の親水性材料からなるフィルムを創傷被覆シートとして使用することにより、良好な創面の回復を得ることが可能であった。

【0050】

<比較例1>

β-シクロデキストリンを添加しなかったこと以外は、実施例1と同様にして、白色沈殿物を得た。

【0051】

白色沈殿物を塩化メチレンに溶解し、透明溶液をシャーレ上に展開し、キャストフィルムを得た。厚みは約20μmであった。このフィルムを用いて、引張弾性率および含水率を測定した。結果を表1に示した。精製水中に5時間浸漬後、フィルムを水中から取り出したところ、直後にフィルム表面で水をハジク様子が観察され、創傷被覆シートとしては不適であることがわかった。

【0052】

<実施例2>

精製水100 mLに平均分子量20000のポリエチレングリコール（三洋化成工業（株）製）40.0 gおよび α -シクロデキストリン（和光純薬工業（株）製）0.7 gを添加し、80℃で溶解させた後、4℃で5日間放置した。さらに、真空乾燥機で乾燥して白色生成物を得た。この白色生成物は常温において精製水に溶解した。

【0053】

窒素気流下においてフラスコにL-ラクチド（ピュラック社製）37.5 gと白色生成物20.5 gを140℃で熔融・混合させた後、160℃にてジオクタン酸スズ（和光純薬工業（株）製）を添加し、 α -シクロデキストリンが包接したA-B-A型コポリマー（ポリラクチド-ポリエチレングリコール-ポリラクチド）を得た。コポリマーをクロロホルムに溶解し、大過剰のメタノール中へ滴下して、白色沈殿物を得た。

【0054】

白色沈殿物を塩化メチレンに溶解し、透明溶液をシャーレ上に展開し、キャストフィルムを得た。厚みは約25 μ mであった。このフィルムを用いて、引張弾性率および含水率を測定した。結果を表1に示した。精製水中に5時間浸漬後、フィルムを水中から取り出したところ、水はフィルム表面に広がったままで、水をハジク様子は観察されなかった。

【0055】

<実施例3>

α -シクロデキストリンの添加量が2.9 g、白色生成物の添加量が21.6 gとしたことを除いては、実施例2と全く同様にして白色沈殿物を得、キャストフィルムの引張弾性率、含水率を測定した。結果を表1に示した。精製水中に5時間浸漬後、フィルムを水中から取り出したところ、水はフィルム表面に広がったままで、水をハジク様子は観察されなかった。

【0056】

上記白色沈殿物をジクロロメタンに溶解し、O/W液中乾燥法により、球状粒子を得た。ナイロンメッシュにより分画し、平均粒子径75 μ m、分布が平均粒子径 \pm 20 μ mの粒子径の揃った球状粒子を得た。この分画粒子を生理食塩水に浸漬すると平均粒子径約95 μ m、分布が平均粒子径 \pm 35 μ mの球状粒子分散液が得られた。この粒子の体積膨潤率は101%であった。

【0057】

リン酸緩衝生理食塩水（PBS；pH7.3）中に上記球状粒子を加え、37℃で28日間経過後、孔径約0.2 μ mのメンブレンフィルターで固形分を取り、真空乾燥後、処理前の重量と比較して残存重量を求めたところ、初期重量の約60%であった。

【0058】

ネブタールで麻酔した10週令のラットの大腿静脈に24 Gの留置針を挿入した後、上記球状粒子分散液を注入した。2週間後に肺の外観の観察、組織切片の作製を行った。4匹のラットにそれぞれ球状粒子分散液の注入を行い、組織切片を観察をしたところ、4匹全てに肺梗塞が観察された。血管を閉塞した粒子の粒径は53 μ m～94 μ mの範囲にあった。

【0059】

以上から、本発明の親水性材料からなる粒子を血管塞栓材料として使用することにより、確実な塞栓を行うことが可能であった。

【0060】

<実施例4>

α -シクロデキストリンの添加量が9.1 g、白色生成物の添加量が24.8 gとしたことを除いては、実施例2と全く同様にして白色沈殿物を得、キャストフィルムの引張弾性率、含水率を測定した。結果を表1に示した。精製水中に5時間浸漬後、フィルムを水中から取り出したところ、水はフィルム表面に広がったままで、水をハジク様子は観察されなかった。

【0061】

<比較例2>

α -シクロデキストリンを添加しなかったことを除いては実施例2と同様にして白色沈殿物を得、キャストフィルムの引張弾性率、含水率を測定した。結果を表1に示した。精製水中に5時間浸漬後、フィルムを水中から取り出したところ、直後にフィルム表面で水をハジく様子が観察され、血管塞栓材料として不適であることがわかった。

【0062】

<比較例3>

α -シクロデキストリンの添加量が34.6g、白色生成物の添加量が37.7gとしたことを除いては、実施例2と全く同様にして白色沈殿物を得たが、この白色沈殿物は塩化メチレンに対して不溶物が存在しており、キャストフィルムには白色の異物が存在した。

10

【0063】

添加した α -シクロデキストリンの内、一部は包接できず、フリーの α -シクロデキストリンとなり、キャストフィルムにおいて異物となったと推察される。

【0064】

<比較例4>

平均分子量2000のポリエチレングリコール1.5gを10mLの精製水に溶解させた水溶液と、14.5gの α -シクロデキストリンを100mLの精製水に溶解させたシクロデキストリン飽和水溶液を室温で混合し、超音波を10分間照射後、そのまま室温で終夜放置した。遠心分離後、精製水で2度洗浄し、真空乾燥して白色生成物を得た。

20

【0065】

白色生成物は、クロロホルム、テトラヒドロフラン、アセトンに溶解せず、そのためキャストフィルムは得られなかった。ジメチルスルホキシドには溶解したが、溶解により包接が外れ、シクロデキストリンとポリエチレングリコールの混合物となったため、精製水に容易に溶解した。また、白色生成物を250℃で熱プレスしたが熔融せず、フィルムは得られなかった。以上から、ポリエチレングリコールと α -シクロデキストリンからなる包接化合物のフィルムは、キャスト法、熔融法では得られなかった。

【0066】

核磁気共鳴スペクトルから、シクロデキストリン1分子はポリエチレングリコールの2個の繰り返し単位を包接していた。したがって、ポリエチレングリコールに対する α -シクロデキストリンの割合は1.106重量%という高い値であった。このように多数のシクロデキストリンがポリマー鎖全体に多数包接した場合には、ポリマー鎖が剛直化し、含水性がなく、水に溶解や膨潤しないことに加え、有機溶媒溶解性に劣り、熱熔融しないため、フィルムや粒子として加工して使用することができなかった。

30

【0067】

【表 1】

表 1.

	水不溶性ポリエチレングリコール系ポリマー に対するシクロデキストリン系環状化合物の割合 (wt%)	フィルム特性 (飽和含水時)		
		引張弾性率 (MPa)	含水率 (%)	水ハジキ
実施例 1	14.9	48	120	なし
実施例 2	0.6	26	175	なし
実施例 3	2.5	15	230	なし
実施例 4	8.0	51	147	なし
比較例 1	0	210	20	あり
比較例 2	0	160	85	あり
比較例 3	30.3	—	—	—
		(異物のない均質なフィルムは得られなかった)		

10

20

30

フロントページの続き

(51)Int. Cl.⁷

F I

テーマコード (参考)

// C 0 8 L 101/16

C 0 8 L 71/00 Z B P Z

(C 0 8 L 71/00

C 0 8 L 101/16

C 0 8 L 5:16)

C 0 8 L 71/00 Z

C 0 8 L 5:16

F ターム (参考) 4C086 AA01 EA20 FA02 GA20 MA02 MA04 MA34 ZA53

4C090 AA02 BA09 BB04 BB69 BB99 BD03 CA46 DA01 DA22 DA24

4J002 AB052 CF101 CH051 GB01

4J200 AA02 AA28 BA02 BA05 BA12 BA13 BA14 BA15 BA17 BA18

BA36 CA00 CA01 DA22

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2004-339497

(43)Date of publication of application : 02.12.2004

(51)Int.Cl.

C08B 37/16

A61K 31/77

A61L 17/00

A61L 27/00

C08L 71/00

// C08L101/16

(C08L 71/00

C08L 5:16)

(21)Application number : 2004-124013

(71)Applicant : TORAY IND INC

(22)Date of filing : 20.04.2004

(72)Inventor : TABATA KENICHI
NAKANISHI MEGUMI
TANAHASHI KAZUHIRO

(30)Priority

Priority number : 2003121378

Priority date : 25.04.2003

Priority country : JP

(54) HYDROPHILIC MATERIAL AND ITS PRODUCTION METHOD

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a material having high hydrophilicity and flexibility.

SOLUTION: The water-insoluble hydrophilic material is characterized in that it is composed of an inclusion compound constituted of a water-insoluble polyethylene glycol-based polymer and a cyclodextrin-based cyclic compound, and in that the cyclodextrin-based cyclic compound is present within the range of 0.3-30 wt.% against the water-insoluble polyethylene glycol-based polymer.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

* NOTICES *

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.**** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1]

The hydrophilic ingredient of the water-insoluble nature which consists of clathrate compounds which consist of the polyethylene-glycol system polymer and cyclodextrin system ring compound of water-insoluble nature, and is characterized by a cyclodextrin system ring compound being 0.3 - 30 % of the weight to the polyethylene-glycol system polymer of water-insoluble nature.

[Claim 2]

The hydrophilic ingredient of the water-insoluble nature which consists of clathrate compounds which consist of the polyethylene-glycol system polymer and cyclodextrin system ring compound of water-insoluble nature, and is characterized by a cyclodextrin system ring compound being 0.3 - 10 % of the weight to the polyethylene-glycol system polymer of water-insoluble nature.

[Claim 3]

The hydrophilic ingredient of the water-insoluble nature which consists of clathrate compounds which consist of the polyethylene-glycol system polymer and cyclodextrin system ring compound of water-insoluble nature, and is characterized by a cyclodextrin system ring compound being 0.3 - 3 % of the weight to the polyethylene-glycol system polymer of water-insoluble nature.

[Claim 4]

The hydrophilic ingredient according to claim 1 characterized by a cyclodextrin system ring compound being cyclodextrin.

[Claim 5]

The hydrophilic ingredient according to claim 2 characterized by a cyclodextrin system ring compound being cyclodextrin.

[Claim 6]

The hydrophilic ingredient according to claim 3 characterized by a cyclodextrin system ring compound being cyclodextrin.

[Claim 7]

The hydrophilic ingredient according to claim 1 to 6 characterized by having film organization potency.

[Claim 8]

The hydrophilic ingredient which consists of clathrate compounds which consist of the polyethylene-glycol system polymer and cyclodextrin system ring compound of water-insoluble nature, has film organization potency, and is characterized by the water content of a film being 100% or more.

[Claim 9]

The hydrophilic ingredient which consists of clathrate compounds which consist of the polyethylene-glycol system polymer and cyclodextrin of water-insoluble nature, has film organization potency, and is characterized by the water content of a film being 100% or more.

[Claim 10]

The hydrophilic ingredient according to claim 1 to 9 characterized by a polyethylene-glycol system polymer serving as a polyethylene glycol and/or a polyethylene-glycol derivative from the polymer which the biodegradability polymer combined chemically.

[Claim 11]

The hydrophilic ingredient according to claim 1 to 9 characterized by a polyethylene-glycol system polymer being a polymer which the biodegradability polymer combined with the end of a polyethylene glycol

and/or a polyethylene-glycol derivative chemically.

[Claim 12]

The hydrophilic ingredient according to claim 1 to 11 characterized by using it as a medical-application device.

[Claim 13]

The manufacture approach of the hydrophilic ingredient which is the manufacture approach of the hydrophilic ingredient which consists of clathrate compounds which consist of a water-insoluble nature polymer and a cyclodextrin system ring compound, and is characterized by adding a cyclodextrin system ring compound in the process which manufactures a water-insoluble nature polyethylene-glycol system polymer by the polymerization reaction.

[Claim 14]

The manufacture approach of the hydrophilic ingredient according to claim 13 characterized by a cyclodextrin system ring compound being cyclodextrin.

[Claim 15]

The particle containing a hydrophilic ingredient according to claim 1 to 12.

[Claim 16]

The particle according to claim 15 characterized by the content of a hydrophilic ingredient being 0.1 % of the weight - 90 % of the weight.

[Claim 17]

The particle according to claim 16 characterized by mean particle diameter being 20-2000 micrometers.

[Claim 18]

The particle according to claim 17 characterized by particle size distribution being the mean particle diameter of **100 micrometers.

[Claim 19]

The particle according to claim 18 characterized by being a particle for carrying out the plug of the organ of the shape of tubing in the living body.

[Claim 20]

The particle according to claim 19 characterized by being a particle for carrying out the plug of the blood vessel.

[Claim 21]

The blood vessel plug ingredient characterized by including a hydrophilic ingredient or a particle according to claim 15 to 20 according to claim 1 to 12.

[Translation done.]

* NOTICES *

JP0 and NCIP1 are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2.*** shows the word which can not be translated.

3.In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[Field of the Invention]

[0001]

This invention relates to the film which has a high hydrophilic property and flexibility, and the hydrophilic ingredient which can form a particle.

[Background of the Invention]

[0002]

6-8 PIRANO glucoses are alpha-1 and the cyclic oligosaccharide combined four times, and, generally cyclodextrin is called alpha-, beta-, gamma-cyclodextrin or a cyclohexa amylose, a cyclo hepta-amylose, and a cyclo OKUTA amylose, respectively. It has a hydrophobic cavity originating in a ring structure, and ion and a molecule can be incorporated in this cavity (inclusion is carried out). The supermolecule (noncovalent bond-aggregate) to which a straight chain molecule like a polymer penetrated cyclic molecules, such as two or more cyclodextrin, is known using such a property.

[0003]

For example, the clathrate compound which the polyethylene glycol which is a water-soluble polymer penetrated to alpha-cyclodextrin is indicated (patent reference 1 reference). It is indicated that alpha-cyclodextrin of one molecule forms the clathrate compound of water-insoluble nature to two repeat units of a polyethylene glycol (that is, cyclodextrin should be 1106 % of the weight to a polyethylene glycol). Moreover, there was no film plasticity in alpha-cyclodextrin clathrate compound of such a polyethylene glycol.

[0004]

the both ends of the straight chain-like macromolecule which made the cavity of cyclodextrin penetrate on the other hand — ** — the physic and the medical ingredient which have the structure equipped with the high biodegradability radical are indicate, and it is indicate that it can be use for the blood compatible material of a drug carrier with controllable amount of support and emission characteristic and platelet metabolic turnover control nature and the enthesi ingredient which disappears after organization reconstruction, carry out (two to patent reference 4 reference).

[0005]

Furthermore, the clathrate compound using Pori (epsilon-caprolactone) as cyclodextrin and a biodegradability polymer which forms a clathrate compound is indicated (nonpatent literature 1 reference). In this case, the thing for which alpha-cyclodextrin of one molecule forms the clathrate compound of water-insoluble nature to one repeat unit of Pori (epsilon-caprolactone) (that is, alpha-cyclodextrin should be 848 % of the weight to a polyethylene glycol), It is indicated that gamma-cyclodextrin of one molecule forms the clathrate compound of water-insoluble nature to two repeat units of Pori (epsilon-caprolactone) (that is, gamma-cyclodextrin should be 565 % of the weight to a polyethylene glycol).

[0006]

It was not what indicates the example which carried out inclusion of a small amount of cyclodextrin as a result of each using the saturated water solution of cyclodextrin by these reference, contacting the polymer of the water solubility dissolved in the organic solvent of water or a water miscibility, or water-insoluble nature in a cyclodextrin saturated water solution, carrying out inclusion of as much cyclodextrin as possible and meaning as like. Furthermore, it was not what indicates discovering the improvement effectiveness of a hydrophilic property, water nature, or flexibility in the gestalt of a film or a particle as inclusion effectiveness of cyclodextrin. The film and the particle were unproducibile in the

polyethylene glycol and Pori (epsilon-caprolactone) which carried out inclusion of a lot of cyclodextrin.

[Patent reference 1] The patent No. 2762398 official report

[Patent reference 2] JP,8-92130,A

[Patent reference 3] JP,10-306104,A

[Patent reference 4] JP,11-319069,A

[Nonpatent literature 1] KAWAGUCHI Wyes (Kawaguchi Y.), macro leakage-at-bulb KYURUZU

(Macromolecules), 33 volumes, 4472-4477 (2000)

[Description of the Invention]

[Problem(s) to be Solved by the Invention]

[0007]

It is in offering the film which has a high hydrophilic property, water nature, and flexibility, and the hydrophilic ingredient which can form a particle.

[Means for Solving the Problem]

[0008]

The purpose of this invention is attained by the following configurations.

- (1) The hydrophilic ingredient of the water-insoluble nature which consists of clathrate compounds which consist of the polyethylene-glycol system polymer and cyclodextrin system ring compound of water-insoluble nature, and is characterized by a cyclodextrin system ring compound being 0.3 - 30 % of the weight to the polyethylene-glycol system polymer of water-insoluble nature.
- (2) The hydrophilic ingredient of the water-insoluble nature which consists of clathrate compounds which consist of the polyethylene-glycol system polymer and cyclodextrin system ring compound of water-insoluble nature, and is characterized by a cyclodextrin system ring compound being 0.3 - 10 % of the weight to the polyethylene-glycol system polymer of water-insoluble nature.
- (3) The hydrophilic ingredient of the water-insoluble nature which consists of clathrate compounds which consist of the polyethylene-glycol system polymer and cyclodextrin system ring compound of water-insoluble nature, and is characterized by a cyclodextrin system ring compound being 0.3 - 3 % of the weight to the polyethylene-glycol system polymer of water-insoluble nature.
- (4) A hydrophilic ingredient given in (1) characterized by a cyclodextrin system ring compound being cyclodextrin.
- (5) A hydrophilic ingredient given in (2) characterized by a cyclodextrin system ring compound being cyclodextrin.
- (6) A hydrophilic ingredient given in (3) characterized by a cyclodextrin system ring compound being cyclodextrin.
- (7) A hydrophilic ingredient given in either of (1) - (6) characterized by having film organization potency.
- (8) The hydrophilic ingredient which consists of clathrate compounds which consist of the polyethylene-glycol system polymer and cyclodextrin system ring compound of water-insoluble nature, has film organization potency, and is characterized by the water content of a film being 100% or more.
- (9) The hydrophilic ingredient which consists of clathrate compounds which consist of the polyethylene-glycol system polymer and cyclodextrin of water-insoluble nature, has film organization potency, and is characterized by the water content of a film being 100% or more.
- (10) A hydrophilic ingredient given in either of (1) - (9) characterized by a polyethylene-glycol system polymer serving as a polyethylene glycol and/or a polyethylene-glycol derivative from the polymer which the biodegradability polymer combined chemically.
- (11) A hydrophilic ingredient given in either of (1) - (9) characterized by a polyethylene-glycol system polymer being a polymer which the biodegradability polymer combined with the end of a polyethylene glycol and/or a polyethylene-glycol derivative chemically.
- (12) A hydrophilic ingredient given in either of (1) - (11) characterized by using it as a medical-application device.
- (13) The manufacture approach of the hydrophilic ingredient which is the manufacture approach of the hydrophilic ingredient which consists of clathrate compounds which consist of a water-insoluble nature polymer and a cyclodextrin system ring compound, and is characterized by adding a cyclodextrin system ring compound in the process which manufactures a water-insoluble nature polyethylene-glycol system polymer by the polymerization reaction.
- (14) The manufacture approach of a hydrophilic ingredient given in (13) characterized by a cyclodextrin system ring compound being cyclodextrin.

- (15) Particle which contains a hydrophilic ingredient given in (1) - (12) at least.
- (16) The particle given in (15) characterized by the content of a hydrophilic ingredient being 0.1 % of the weight - 90 % of the weight.
- (17) The particle given in (16) characterized by mean particle diameter being 20-2000 micrometers.
- (18) The particle given in (17) characterized by particle size distribution being the mean particle diameter of ± 100 micrometers.
- (19) The particle given in (18) characterized by being a particle for carrying out the plug of the organ of the shape of tubing which is in the living body.
- (20) The particle given in (19) characterized by being a particle for carrying out the plug of the blood vessel.
- (21) Blood vessel plug ingredient characterized by including a particle given in either a hydrophilic ingredient given in either of - (12), or (1)(15) - (20) at least.

[Effect of the Invention]

[0009]

The hydrophilic ingredient of this invention has a high hydrophilic property and flexibility. Therefore, they are a film and an ingredient useful as a particle. Especially, it is useful as a material for medical-application devices, and can be used as an ingredient which does not remain in the living body which has biodegradability.

[Best Mode of Carrying Out the Invention]

[0010]

This invention is a hydrophilic ingredient which consists of clathrate compounds which consist of a water-insoluble nature polymer and a cyclodextrin system ring compound.

[0011]

In this invention, 6-8 PIRANO glucoses are alpha-1 and the cyclic oligosaccharide combined four times, and, generally cyclodextrin means what is called alpha-, beta-, gamma-cyclodextrin or a cyclohexa amylose, a cyclo hepta-amylose, and a cyclo OKUTA amylose, respectively. In addition, you may be the large annular cyclodextrin which many glucoses combined annularly, and cyclodextrin which five or-less glucoses combined annularly. Association between glucoses may include either of the alpha-1, four association, alpha-1, six association, alpha-1, and 3 association, or two or more joint formats.

[0012]

Although it will not be limited especially if it is the compound guided from cyclodextrin, and the compound which has the same chemical presentation as cyclodextrin with a cyclodextrin system ring compound in this invention, alkylation cyclodextrin, hydroxypropyl-ized cyclodextrin, acetylation cyclodextrin, malto sill cyclodextrin, etc. can be mentioned. Moreover, drugs can also be used for cyclodextrin directly and/or indirectly, making it able to join together chemically.

[0013]

When water-insoluble nature is underwater immersed in the polymer concerned in ordinary temperature (23 degrees C) in this invention, it says not dissolving in water within 30 minutes.

[0014]

In this invention, water-insoluble nature polyethylene-glycol system polymers are a polyethylene-glycol derivative, a block copolymer which uses a polyethylene glycol as the component, and point out the thing of water-insoluble nature. From the first, since a polyethylene glycol is water solubility, the water-insoluble nature said here points out that the whole polymer including a polyethylene-glycol unit does not dissolve in water by contribution of those other than a polyethylene-glycol unit. Therefore, also in underwater [of the above-mentioned temperature], the gestalt of a film or a particle can be held 30 minutes or more at least.

[0015]

Although especially the weight average molecular weight of the polyethylene glycol used for the water-insoluble nature polyethylene-glycol system polymer in this invention is not limited, the range of weight average molecular weight 200-50000 can use it preferably. The increase of the hydrophilic property of a water-insoluble nature polyethylene-glycol system polymer and uniform biodegradability are acquired as the weight average molecular weight of a polyethylene glycol is 200 or more. On the other hand, with [the weight average molecular weight of a polyethylene glycol] 50000 [or less], as for the outside of the body, the polyethylene glycol generated from the water-insoluble nature polyethylene-glycol system polymer decomposed in the living body does not become is hard to be discharged.

[0016]

As a water-insoluble nature polyethylene-glycol system polymer in this invention A polyethylene glycol (it is hereafter indicated as Block B), and a biodegradability polymer It is desirable that it is the copolymer which (it is hereafter indicated as Block A) combined chemically. The copolymer which the biodegradability polymer combined with the piece end of the polymer (A-B-A mold block copolymer) which the both-ends biodegradability polymer of a polyethylene glycol combined chemically, or a polyethylene glycol chemically (A-B mold block copolymer), a polyethylene glycol and a biodegradability polymer -- alternation -- having joined together (n (A-B) mold multi-BURRO Chinese matrimony vine polymer) -- it is still more desirable. moreover It is the polymer which the biodegradability polymer combined with the both ends of a polyethylene glycol chemically. The weight average molecular weight of a polyethylene glycol 2000-50000, The water-insoluble nature polyethylene-glycol system polymer whose weight average molecular weight of the whole polymer is 3000-200000, Or 2000-50000, it is the polymer which the biodegradability polymer combined with the piece end of a polyethylene glycol chemically. The weight average molecular weight of a polyethylene glycol Especially the water-insoluble nature polyethylene-glycol system polymer whose weight average molecular weight of the whole polymer is 3000-200000 is desirable.

[0017]

Moreover, the block copolymer which consists of a branching polyethylene glycol which consists of a glycerol or pentaerythritol, and a polyethylene glycol, and a polyethylene-glycol-polypropylene-glycol-polyethylene glycol as the above-mentioned block B can be used preferably.

[0018]

A copolymer is gel as the weight average molecular weight of an A-B-A mold block copolymer, an A-B mold block copolymer, and an n (A-B) mold multi-BURRO Chinese matrimony vine polymer is less than 3000, and it is inferior to a film plasticity. On the other hand, if weight average molecular weight exceeds 200000, the time amount concerning decomposition of an ingredient in the living body will become long too much. Therefore, 3000-200000 have the desirable weight average molecular weight of the whole polymer as mentioned above.

[0019]

In this invention, a biodegradability polymer means the polymer which can be hydrolyzed in phosphate buffered saline. as such a polymer -- alpha-hydroxy acid (for example, a lactic acid and a glycolic acid --) 2-hydroxybutyric acid, a 2-hydroxy valeric acid, a 2-hydroxy caproic acid, The annular dimer of alpha-hydroxy acids, such as a 2-hydroxy capric acid And hydroxy dicarboxylic acid (For example, a lactide, glycolide, etc.) The trimethylene carbonate which is for example, (a malic acid etc. and cyclic ester), epsilon-caprolactone, 1, and 4-dioxanone, 1, 4-dioxepane-7-ON, Polyester generable from 1, 5-dioxepane-2-ON, 1, 3-dioxane 2-ON, and 1,4-dioxane-2-ON, polyether ester, polycarbonates, and these copolymers are used preferably.

[0020]

By using the clathrate compound in which the cyclodextrin system ring compound carried out inclusion to the water-insoluble nature polyethylene-glycol system polymer containing a biodegradability polymer as a constituent of a hydrophilic ingredient, it is possible for a water-insoluble nature polyethylene-glycol system polymer to decompose by hydrolysis etc., and to make it disappear from in the living body especially in the living body. The hydrophilic property which consists of a hydrophilic ingredient of this invention is high, and the film and particle which were excellent in flexibility with high water nature can especially be preferably used as a medical-application device.

[0021]

In this invention, the rate (inclusion) of a cyclodextrin system ring compound (or cyclodextrin) to a water-insoluble nature polyethylene-glycol system polymer is computable from the weight ratio of the raw material prepared at the time of a polymerization. Although a polymer and an inclusion polymer are dissolved, it uses that free cyclodextrin can be classified using an insoluble organic solvent. For example, since the free cyclodextrin of non-inclusion is not dissolved in solvents, such as chloroform and a methylene chloride, when insoluble matter exists, it can compute by deducting from the weight of preparation. Moreover, the weight ratio of a cyclodextrin system ring compound to the water-insoluble nature polyethylene glycol in an organic solvent dissolution component is also computable from a nuclear-magnetic-resonance spectrum.

[0022]

In this invention, it is required for a cyclodextrin system ring compound to be 0.3 – 30 % of the weight to the polyethylene-glycol system polymer of water-insoluble nature, 0.3 – 10 % of the weight is desirable, and 0.3 – 3 % of the weight is still more desirable. Since a clathrate compound is not formed, some cyclodextrin system ring compounds are free, it exists, and does not dissolve in an organic solvent but an insoluble element arises in [than 30 % of the weight] more, the foreign matter of an insoluble element is looked at by the cast film. Moreover, at less than 0.3%, the improvement effectiveness of the hydrophilic property which is the description of this invention, water nature, and flexibility is hardly acquired. Especially, 0.3 – 3 % of the weight has high water content, and since a flexible film is obtained, it can be used preferably.

[0023]

Next, the manufacture approach of the hydrophilic ingredient of this invention is explained.

[0024]

As for addition of a cyclodextrin system ring compound (or cyclodextrin), in this invention, it is desirable to add with the monomer which is a raw material, a dimer, and oligomer at the time of a water-insoluble nature polymer polymerization. Moreover, it is still more desirable to form the clathrate compound which consists of a water-soluble polymer and a cyclodextrin system ring compound (or cyclodextrin) beforehand before a polymerization, to add the monomer which is a raw material, a dimer, and oligomer with this clathrate compound, to carry out block polymerization to a water-soluble polymer, and to obtain a cyclodextrin system ring compound (or cyclodextrin) inclusion water-insoluble nature polymer. For example, after adding cyclodextrin to the polyethylene glycol dissolved in 80-degree C purified water, making it dissolve in it, and obtaining beforehand the clathrate compound which consists of a water-soluble polymer and a cyclodextrin system ring compound (or cyclodextrin) by removing moisture after neglect for several days at a room temperature, it can be used as a raw material at the time of a polymerization.

[0025]

As a water-insoluble nature polyethylene-glycol system copolymer in this invention, the manufacture approach of an A-B-A mold block copolymer is illustrated. A polyethylene glycol carries out the polymerization of the ethyleneoxide with a conventional method, and compounds, or receives and obtains a commercial item. Although especially the average molecular weight of a polyethylene glycol is not limited, 200–50000 are desirable. As a polyethylene glycol as which the mean molecular weight was specified, what is marketed in the name of "macro gall" is used preferably. When compounding a polyethylene glycol (for example, when compounding by the ring-opening-polymerization method of ethyleneoxide), it is desirable that the molecular weight distribution of the compound polyethylene glycol are narrow.

[0026]

Next, after performing copolymerization of the raw material (for example, annular dimers, such as monomers, such as a lactic acid and a glycolic acid, or a lactide, and glycolide) of a polyethylene glycol (block B) and the biodegradability polymer (block A) mentioned later by the melting polymerization method and the ring-opening-polymerization method, using the suitable catalyst mentioned later, the generated A-B-A mold copolymer is refined by the fractional precipitation method. Namely, the organic solvent which the biodegradability polymer equivalent to Block A and the polymer of the both sides of the polyethylene glycol equivalent to Block B dissolve Although either of the polyethylene glycols equivalent to the biodegradability polymer or Block B which is equivalent to Block A in it is dissolved dissolving an A-B-A mold copolymer in (such a solvent is hereafter called good solvent), and agitating this solution By the approach of another side repeating the actuation which takes out the precipitate which trickled and refined the insoluble organic solvent (such a solvent is hereafter called poor solvent) out of a system, and taking out the fractionation The narrow copolymer of molecular weight distribution, i.e., an A-B-A mold copolymer with the small value of the ratio of Mw/Mn, can be manufactured.

[0027]

Once changing the temperature of the nebula object after a poor solvent is dropped and precipitate generates and dissolving precipitate, judgment precision can also be raised by returning to the original temperature slowly again and making precipitate generate.

[0028]

Said melting polymerization and ring opening polymerization are obtained among dry air or a desiccation nitrogen air current by throwing in and heating the predetermined polyethylene glycol and predetermined biodegradability polymer raw material of a mean molecular weight which are a raw material in the

polymerization tank equipped with the impeller, and agitating mixture with a catalyst. Moreover, a polymerization is also executable by taking out an A-B-A mold copolymer continuously, using the equipment which has churning and a feed function similar to a 2 shaft kneading extruder with a vent, or it, for example, and agitating, mixing and deaerating a biodegradability polymer raw material and a catalyst in the melting condition.

[0029]

As a biodegradability polymer raw material, for example, alpha-hydroxy acid for example, a lactic acid, a glycolic acid, 2-hydroxybutyric acid, and a 2-hydroxy valeric acid — The annular dimer of alpha-hydroxy acids, such as a 2-hydroxy caproic acid and a 2-hydroxy capric acid And hydroxy dicarboxylic acid (For example, a lactide, glycolide, etc.) The trimethylene carbonate which is for example, (a malic acid etc. and cyclic ester), epsilon-caprolactone, 1, and 4-dioxane, one sort chosen from 1, 4-dioxepane-7-ON, 1, 5-dioxepane-2-ON, 1, 3-dioxane 2-ON, and 1,4-dioxane-2-ON or two sorts or more are used. In the annular dimer of the above-mentioned alpha-hydroxy acid, a lactide and glycolide are desirable. In hydroxy dicarboxylic acid, a malic acid is desirable. When using two or more sorts of a biodegradability polymer raw material, the combination of a lactic acid (or lactide) and a glycolic acid (or glycolide) is desirable, and, as for the ratio of a lactic acid and a glycolic acid, 100:0-40:60 are desirable. Moreover, when using two or more sorts of a biodegradability polymer raw material, the combination of a lactic acid (or lactide) and epsilon-caprolactone is desirable, and, as for the ratio of a lactic acid and epsilon-caprolactone, 100:0-40:60 are desirable. In addition, it may be any of D-object, L-object, D, and L-object which have optical activity in intramolecular among the above.

[0030]

The polylactic acid-PEG-polylactic acid obtained as an A-B-A mold copolymer by carrying out the polymerization of a lactic acid or the lactide to the both ends of a polyethylene glycol (PEG) (poly lactide-PEG-poly lactide), Pori (lactic-acid/glycolic acid)-PEG-Pori (a lactic acid/glycolic acid) (Pori (lactide/glycolide)-PEG-Pori (a lactide/glycolide)) and especially Pori (lactic-acid / epsilon-caprolactone)-PEG-Pori (a lactic acid / epsilon-caprolactone) are desirable.

[0031]

It will not be limited especially if it is the catalyst used for the polymerization of usual polyester as a catalyst used for a polymerization. For example, metal alkoxides, such as organoalkali metal compounds, such as organic-acid tin, such as halogenation tin, such as tin chloride, and 2-ethylhexanoic acid tin, diethylzinc, lactic-acid zinc, iron lactate, dimethyl aluminum, a calcium hydride, butyl lithium, and a t-butoxy potassium, a metalloporphyrin complex, or a diethyl aluminum methoxide, etc. can be mentioned.

[0032]

As a good solvent used for said fractional precipitation method, a tetrahydrofuran, halogen system organic solvents (dichloromethane, chloroform), or these mixed solvents can be illustrated, for example.

[0033]

Although the amount of the good solvent used changes with the charge of a raw material, or copolymerization presentations, it is an amount which usually becomes 1 - 50% of the weight as concentration of an A-B-A copolymer, and an amount which becomes 1 - 25% of the weight preferably.

[0034]

As a poor solvent used for said fractional precipitation method, the organic solvent of an alcoholic system or a hydrocarbon system is desirable.

[0035]

What can hold the configuration of a film is desirable, without the film organization potency in this invention mean that the film produced with scorification, such as a heat press and taking over from a mouthpiece, forms a film in the thickness of 10-50 micrometers after carry out the vacuum drying of the film which develops on a petri dish etc., it was made to dry and was produced after dissolve this hydrophilic ingredient in an organic solvent, or this hydrophilic ingredient, and collapse by the tentacle at least. That is, as it is the following, a film is produced, and in a water swelling condition, the ingredient which can measure water content and an elastic modulus is desirable.

[0036]

[Measurement of water content]

If weight at the time of W and desiccation is set to W0 for the weight of the water swelling condition which was immersed underwater for 3 hours or more, and carried out saturation water to it,

Water content (%) = $(W - W0) / W0 \times 100$

It can come out and express. A particle, a film, etc. can be immersed in the inside of pure water, or a physiological saline, and water content can be measured. It is desirable that water content is 100% or more.

High biocompatibility is [that the flexibility of the film in a moisture state or a particle is high, and cannot wound a living body easily] expectable if water content is 100% or more.

[0037]

[Measurement of a coefficient of cubical expansion]

Moreover, the rate of swelling in a particle can also be used as an index of water bloating tendency.

If the volume and radius at the time of V, R, and desiccation are set to V0 and R0 for the volume and radius at the time of water swelling, respectively,

Rate (%) of swelling $= (V - V_0) / V_0 \times 100$

or

Rate (%) of swelling $= (R_3 - R_0) / R_0 \times 100$

It can come out and express. The radius of the particle when being immersed into the time of desiccation and pure water, or a physiological saline and the volume can be measured and computed under a microscope. As a rate of swelling, 50 - 700% is used preferably.

[0038]

[Measurement of a mechanical characteristic (tractive characteristics)]

Test atmosphere : they are 23 degrees C and 50% of laboratory humidity whenever [trial room temperature].

Test piece configuration : Rectangle (80mmx7.5mm)

tension tester : -- RTM-100 mold; -- product made from the Co., Ltd. cage en tech

Distance between chucks: 20mm

Test period A part for :10mm/

It can develop on a petri dish after dissolving a clathrate compound in organic solvents, such as a methylene chloride, and a test piece can obtain a film with a thickness of 10-50 micrometers, and can cut down and measure it in rectangles.

[0039]

The hydrophilic ingredient of this invention can be used as medical-application devices, such as wound coating, a blood vessel plug ingredient, a cell culture errand place, a medical-application bag, the support for drugs, a living body absorptivity ingredient, hemostasis material, a nerve guide channel, an organ protective coat, a pneumatic bubble contrast medium, biopsy wound blockade material, and stent.

[0040]

The mean particle diameter in this invention and particle size distribution point it in pure water or a physiological saline out. Although measurement of the particle diameter of the particle of this invention is especially possible and is not limited with commercial various measuring devices, the coal tar [by the scientific instrument company] multi-sizers II or III can use it preferably, for example (electric resistance method). Since measurement can be performed in a physiological saline, it can measure in the form near the environment in a blood vessel. Moreover, since one one-piece particle is measured, a big particle or a particle small on a unique target can also measure particle diameter specifically. As mean particle diameter, the value of an individual number average or a volume average is computable. Moreover, about the particle diameter at the time of desiccation, the value computed from the weight by which fractionation is carried out with the magnitude and the screen of an opening can be measured as mean particle diameter (screen method). Furthermore, it can also ask by searching for and carrying out the number average of the radius which made one profile the circle at a time to the bottom of a microscope (direct observational method).

[0041]

As for the particle of this invention, it is desirable that it is a spherical particle. The particle diameter of the configuration of a cylinder, a rectangular parallelepiped, a cube, etc. is indefinite, when carrying out a plug to a blood vessel, a plug condition changes with sense of a particle, but if it is a spherical particle, more perfect lock out will be attained.

[0042]

The mean particle diameter of the particle which consists of a hydrophilic ingredient of this invention has desirable 20-2000 micrometers, and its 50-1500 micrometers are still more desirable. When using as a blood vessel plug ingredient, it is desirable that it is in such range from the diameter of a blood vessel set

as the object of a plug. Since it becomes difficult to carry out the plug of the target blood vessel part even if mean particle diameter is too large and it is too small, it is desirable to choose suitably according to the diameter of a blood vessel set as the object of a plug. Moreover, about particle size distribution, it is desirable that the purpose of a more perfect plug to distribution width of face is small. Distribution width of face is the range of ± 50 -micrometer mean particle diameter still more preferably the mean particle diameter of ± 100 micrometers preferably. In addition, the distribution width of face of particle diameter means the range of the particle diameter which has 99% or more of the total of a particle within the limits of it.

[0043]

the particle of this invention -- business with a particle -- the time -- contrast media, such as a suitable dispersion medium or iodation poppy oil, -- distributing -- as a blood vessel plug ingredient -- it can be used. A well-known thing can be used as a contrast medium, and it may be ionic contrast media, or you may be nonionic contrast media. Specifically, Iopamiron (product made from Schering), Hexabrix (EIKEN CHEMICAL), Omnipaque (Daichi Pharmaceutical make), Urografin (product made from Schering), Iomeron (Eisai make), etc. can be mentioned. After mixing before using the blood vessel plug ingredient and contrast medium of this invention, it can pour in to a predetermined part. When water bloating tendency is high, with water, some contrast media are held inside a blood vessel plug ingredient, and it discovers imaging nature. As a dispersion medium, vegetable oil, such as a thing which dissolved dispersants (for example, a polyoxy sorbitan fatty acid ester, a carboxymethyl cellulose, etc.), preservatives (for example, methylparaben, propylparaben, etc.), and isotonicizing agents (for example, a sodium chloride, a mannitol, grape sugar, etc.) in distilled water for injection or sesame oil, and corn oil, is mentioned. The distributed blood vessel plug ingredient is prescribed for the patient using the catheter inserted while acting to the neoplasm rule artery as the monitor by the angiography agent from the suitable artery. Moreover, to this plug material, the antiseptics usually used for injections, a stabilizing agent, tonicity adjustment material, a solubilizing agent, a dispersant, an excipient, etc. may be added.

[0044]

The plug ingredient in a blood vessel of this invention may be used together with the iodation poppy oil (Lipiodol Ultra-Fluide) which is oily contrast media. Moreover, SMANCS which is the iodation poppy oil and an anticancer agent, a mitomycin, ADOREA mycin, and vinblastine may be used together and used. Moreover, the drug effect component may be included. Although a drug effect component is not limited especially if drug effect is known an anticancer agent (for example, alto RETAMIN, bleomycin, and a mitomycin --) Doxorubicin hydrochloride, Picibanil, Krestin, lentinan, cyclophosphamide, Thiotepa, tegafur, vinblastine sulfate, pirarubicin hydrochloride, A vascularization inhibitor, a steroid system hormone drug, liver disease medicine, the arthrifuge, An antidiabetic agent, circulation dexteros medicine, hyperlipidemia medicine, a bronchodilator, an antiallergic drug, a gastrointestinal, the psychopharmaceuticals, a chemotherapeutic drug, an anti-oxidant, a peptide system drug, a protein system drug (for example, interferon), etc. can be mentioned.

[0045]

Next, although an example is shown and this invention is explained in full detail, this invention is not limited to this.

[Example]

[0046]

<Example 1>

In the bottom of a nitrogen air current In a flask, D, L-lactide (Product made from PYURAKKU) Block-copolymer "Pluronic" F68 of the polyethylene-glycol-polypropylene-glycol-polyethylene glycol (PEG-PPG-PEG) of 40.3g and a mean molecular weight 8750 (80-% of the weight polyethylene glycol content) 17.3g is mixed. the Asahi Denka Kogyo K.K. make -- at 140 degrees C, after making it mix, melting and beta-cyclodextrin (Aldrich make) 8.6g was added, JIOKUTAN acid tin (product made from Wako Pure Chem Industry) was added at 150 degrees C, and the A-B-A mold copolymer (poly lactide -(PEG-PPG-PEG)- poly lactide) was obtained. The copolymer was dissolved in chloroform, it was dropped into the methanol of an overlarge, and white precipitate was obtained.

[0047]

White sediment was dissolved in the methylene chloride, the transparence solution was developed on the petri dish, and the cast film was obtained. Thickness was about 15 micrometers. A modulus of elasticity in tension and water content were measured using this film. The result was shown in Table 1. When the film

was taken out from the water after 5-hour immersion in purified water, while water had spread on the film front face, the Hagi ***** was not observed in water.

[0048]

After having shaved the right regions of back of Wistar rats (eight weeks old) under anesthesia after carrying out sterilization processing of this film by ethylene oxide gas, and disinfecting with "iso gin" (Meiji Seika make), all the layer skin loss wounds of 20mm angle were created, and the film was applied to this loss wound. Gauze was applied on it and it fixed with elasticity adhesive tape. After two weeks, when the wound surface was observed through the film, the magnitude of a skin loss wound became small with about 5mm of major-axis [of 10mm] x minor axes, and the damp or wet condition of a wound surface was kept moderate.

[0049]

As mentioned above, it was possible to have obtained recovery of a good wound surface by using the film which consists of a hydrophilic ingredient of this invention as a wound covering sheet.

[0050]

<The example 1 of a comparison>

White precipitate was obtained like the example 1 except having not added beta-cyclodextrin.

[0051]

White sediment was dissolved in the methylene chloride, the transparence solution was developed on the petri dish, and the cast film was obtained. Thickness was about 20 micrometers. A modulus of elasticity in tension and water content were measured using this film. The result was shown in Table 1. When the film was taken out from the water after 5-hour immersion in purified water, the Hagi ***** was observed in water on the film front face immediately after, and it turned out that it is unsuitable as a wound covering sheet.

[0052]

<Example 2>

After adding polyethylene-glycol (Sanyo Chemical Industries, Ltd. make) 40.0g of a mean molecular weight 20000, and alpha-cyclodextrin (product made from Wako Pure Chem Industry) 0.7g to purified water 100mL and making it dissolve at 80 degrees C, it was left for five days at 4 degrees C. Furthermore, it dried with the vacuum dryer and the white product was obtained. This white product was dissolved in purified water in ordinary temperature.

[0053]

L-lactide (product made from PYURAKKU) 37.5g and 20.5g of white products were added at 140 degrees C, under the nitrogen air current, in the flask, melting and after making it mix, JIOKUTAN acid tin (product made from Wako Pure Chem Industry) was added at 160 degrees C, and the A-B-A mold copolymer (poly lactide-polyethylene-glycol-poly lactide) in which alpha-cyclodextrin carried out inclusion was obtained. The copolymer was dissolved in chloroform, it was dropped into the methanol of an overlarge, and white precipitate was obtained.

[0054]

White sediment was dissolved in the methylene chloride, the transparence solution was developed on the petri dish, and the cast film was obtained. Thickness was about 25 micrometers. A modulus of elasticity in tension and water content were measured using this film. The result was shown in Table 1. When the film was taken out from the water after 5-hour immersion in purified water, while water had spread on the film front face, the Hagi ***** was not observed in water.

[0055]

<Example 3>

If the addition of 2.9g and a white product removed having been referred to as 21.6g, it obtained white precipitate completely like the example 2, and the addition of alpha-cyclodextrin measured the modulus of elasticity in tension of a cast film, and water content. The result was shown in Table 1. When the film was taken out from the water after 5-hour immersion in purified water, while water had spread on the film front face, the Hagi ***** was not observed in water.

[0056]

Above-mentioned white sediment was dissolved in dichloromethane, and the spherical particle was obtained by O/W liquid drying. Fractionation was carried out by the nylon mesh and the spherical particle to which the mean particle diameter of 75 micrometers and the particle diameter whose distribution is the mean particle diameter of **20 micrometers were equal was obtained. When this fractionation particle was

immersed in the physiological saline, the mean particle diameter of about 95 micrometers and the spherical particle dispersion liquid whose distribution is the mean particle diameter of ≈ 35 micrometers were obtained. The rate of swelling of this particle was 101%.

[0057]

When the above-mentioned spherical particle was added into phosphate buffered saline (PBS;pH7.3), solid content was taken with the membrane filter of about 0.2 micrometers of apertures after progress for 28 days at 37 degrees C and residual weight was found as compared with the weight after a vacuum drying and before processing, it was about 60% of an initial mass.

[0058]

After inserting the detention needle of 24G in the femoral vein of the rat of 10 weeks old anesthetized with Nembutal, the above-mentioned spherical particle dispersion liquid were poured in. Observation of the appearance of lungs and production of an organization intercept were performed after two weeks. Lung infarction was observed by all four animals, when spherical particle dispersion liquid were poured into four rats, respectively and the organization intercept was observed. The particle size of the particle which blockaded the blood vessel was in the range of 53 micrometers - 94 micrometers.

[0059]

As mentioned above, it was possible to have performed a positive plug by using the particle which consists of a hydrophilic ingredient of this invention as a blood vessel plug ingredient.

[0060]

<Example 4>

If the addition of 9.1g and a white product removed having been referred to as 24.8g, it obtained white precipitate completely like the example 2, and the addition of alpha-cyclodextrin measured the modulus of elasticity in tension of a cast film, and water content. The result was shown in Table 1. When the film was taken out from the water after 5-hour immersion in purified water, while water had spread on the film front face, the Hagi ********* was not observed in water.

[0061]

<The example 2 of a comparison>

If it removed having not added alpha-cyclodextrin, white precipitate was obtained like the example 2, and the modulus of elasticity in tension of a cast film and water content were measured. The result was shown in Table 1. When the film was taken out from the water after 5-hour immersion in purified water, the Hagi ********* was observed in water on the film front face immediately after, it was unsuitable as a blood vessel plug ingredient, and ********* was found.

[0062]

<The example 3 of a comparison>

Although the addition of alpha-cyclodextrin obtained white sediment completely like the example 2 if it removed that the addition of 34.6g and a white product set to 37.7g, insoluble matter existed to the methylene chloride and, as for this white sediment, the white foreign matter existed in the cast film.

[0063]

It is guessed that the part could not carry out inclusion, but became free alpha-cyclodextrin, and became a foreign matter in the cast film among added alpha-cyclodextrin.

[0064]

<The example 4 of a comparison>

The water solution made to dissolve polyethylene-glycol 1.5g of a mean molecular weight 2000 in the purified water of 10mL(s) and the cyclodextrin saturated water solution made to dissolve 14.5g alpha-cyclodextrin in the purified water of 100mL(s) were mixed at the room temperature, and the supersonic wave was left at the room temperature as it was after the exposure for 10 minutes all night. After centrifugal separation, with purified water, it washed twice, the vacuum drying was carried out, and the white product was obtained.

[0065]

The white product was not dissolved in chloroform, a tetrahydrofuran, and an acetone, therefore the cast film was not obtained. Although it dissolved in dimethyl sulfoxide, since inclusion separated by the dissolution and it became cyclodextrin and the mixture of a polyethylene glycol, it dissolved in purified water easily. Moreover, it did not fuse, although the heat press of the white product was carried out at 250 degrees C, and the film was not obtained. As mentioned above, the film of the clathrate compound which consists of a polyethylene glycol and alpha-cyclodextrin was not obtained with the cast method and

scorification.

[0066]

From the nuclear-magnetic-resonance spectrum, cyclodextrin 1 molecule was carrying out inclusion of the two repeat units of a polyethylene glycol. Therefore, the rate of alpha-cyclodextrin to a polyethylene glycol was a high value of 1106 % of the weight. Thus, when much cyclodextrin carried out inclusion of a large number to the whole polymer chain, a polymer chain makes it upright, there is no water nature, and, in addition to not dissolving and swelling, it was inferior to water at organic solvent solubility, and since thermofusion was not carried out, it was not able to be used, having processed it as a film or a particle.

[0067]

[Table 1]

表 1.

	水不溶性ポリエチレングリコール系ポリマー に対するシクロデキストリン系環状化合物の割合 (wt%)	フィルム特性 (飽和含水時)		
		引張弾性率 (MPa)	含水率 (%)	水ハジキ
実施例 1	14.9	48	120	なし
実施例 2	0.6	26	175	なし
実施例 3	2.5	15	230	なし
実施例 4	8.0	51	147	なし
比較例 1	0	210	20	あり
比較例 2	0	160	85	あり
比較例 3	30.3	—	—	—
		(異物のない均質なフィルムは得られなかった)		

[Translation done.]